

WORKSHOP

LA TERAPIA DI SUPPORTO IN
RADIOTERAPIA ONCOLOGICA

IL DISTRETTO TORACICO

RAO Associazione Italiana Radioterapia Oncologica

home | chi siamo | laboratori | programma | sezioni | iniziative | sedi | abbonamenti | assistenza | servizi | contatti

XXIII CONGRESSO
AIRO

Giardini Naxos - Taormina, 26 - 29 ottobre

Regione Siciliana - Assessorato Regionale dei Beni Culturali e dell'Identità Siciliana
Dipartimento dei Beni Culturali e dell'Identità Siciliana
Servizio Museo Interdisciplinare Regionale "A. Pepoli" Trapani.

Dottor Alessandro Gava

Radioterapia Oncologica Treviso

Indicazioni RT nel distretto toracico

NEOPLASIE POLMONARI

NEOPLASIE ESOFAGEE

MESOTELIOMI

LINFOMI

TIMOMI

LOCALIZZAZIONI METASTATICHE

VOLUMI VARIABILI

DOSI DIVERSE

Indicazioni RT nel distretto toracico

NEOPLASIE POLMONARI

NEOPLASIE ESOFAGEE

MESOTELIOMI

LINFOMI

TIMOMI

MESOTELIOMI

LOCALIZZAZIONI METASTATICHE

VARIABILI DELLA TOSSICITA'

1. DOSE RT
2. ASSOCIAZIONE CT-RT
3. VOLUMI TARGET
4. TECNICA RT
5. CONSTRAINS DI DOSE
6. CONDIZIONI PAZIENTE
7. TERAPIA SUPPORTO

VARIABILI DELLA TOSSICITA' SU CUI E' POSSIBILE INTERVENIRE

1. DOSE RT
2. ASSOCIAZIONE CT-RT
3. **VOLUMI TARGET**
4. **TECNICA RT**
5. **CONSTRAINS DI DOSE**
6. **CONDIZIONI PAZIENTE**
7. **TERAPIA SUPPORTO**

VARIABILI DELLA TOSSICITA'

1. DOSE RT

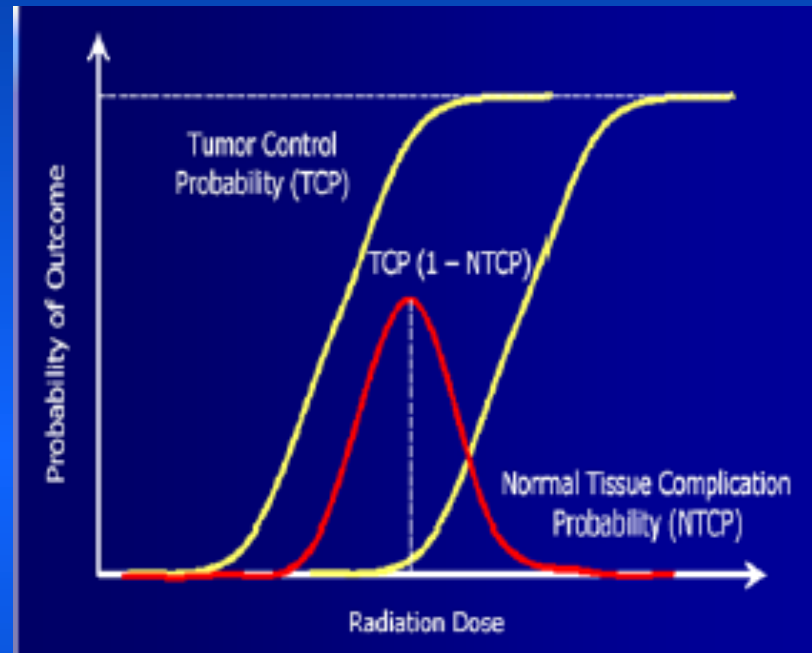
POLMONE

45 Gy / 1,5 Gy BID

60-70 Gy / 2 Gy die

ESOFAGO

50 Gy / 2 Gy die



VARIABILI DELLA TOSSICITA' SU CUI E' POSSIBILE INTERVENIRE

1. DOSE RT

2. ASSOCIAZIONE CT-RT

3. **VOLUMI TARGET**

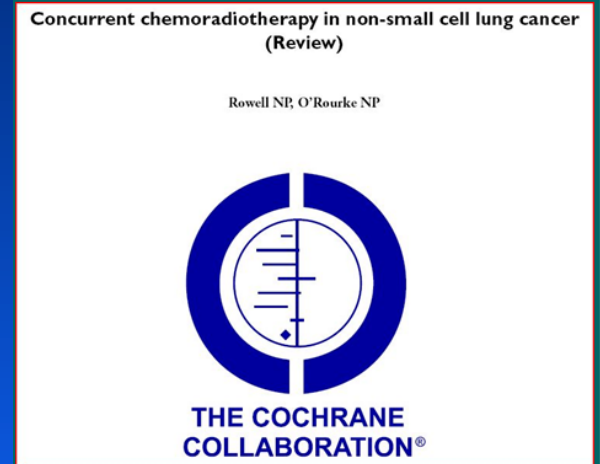
4. **TECNICA RT**

5. **CONSTRAINS DI DOSE**

6. **CONDIZIONI PAZIENTE**

7. **TERAPIA SUPPORTO**

Concurrent CT-RT in NSCLC Rowell, The Cochrane Meta-analysis, 2004



- 14 randomized studies including 2393 pts of **concurrent CT-RT vs RT alone** showing a 7% reduction in risk of death at two years (RR 0.93) and similar improvements in 2-year loco-regional and at any site progression free survival
- A meta-analysis of **only three trials of concurrent vs sequential CT-RT** including 711 patients shows a 14% reduction in risk of death at 2 years with concurrent treatment (RR 0.86; 95% CI 0.78 to 0.95; $p = 0.003$), but at the expense of toxicity

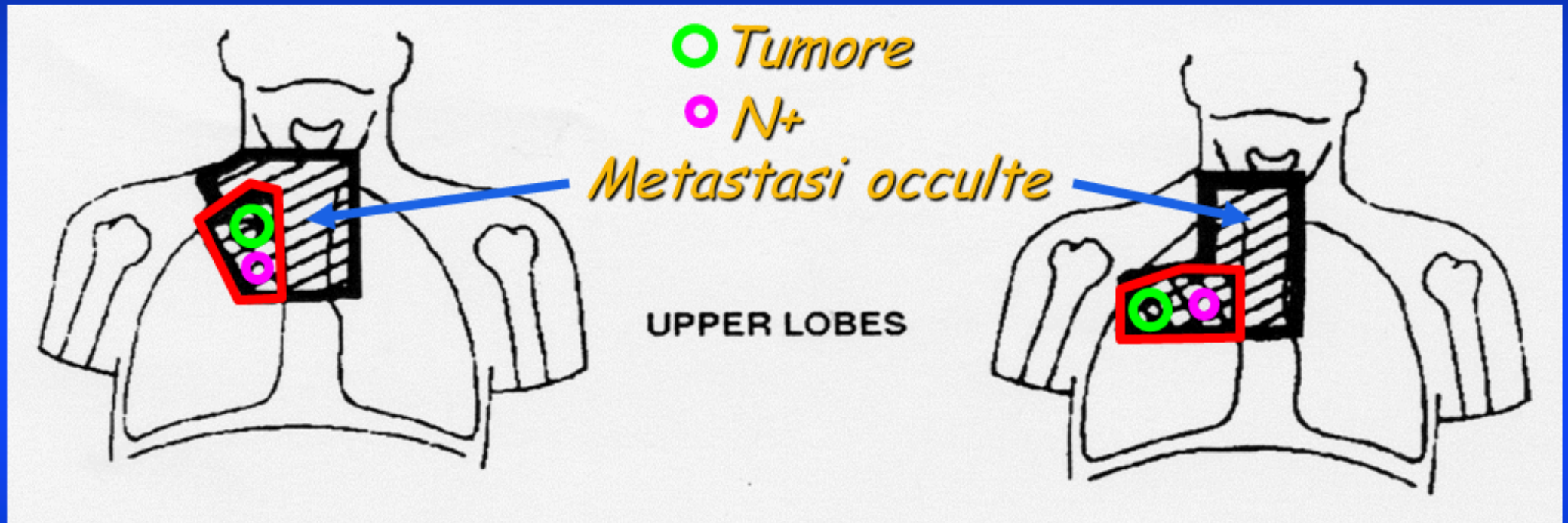
VARIABILI DELLA TOSSICITA' SU CUI E' POSSIBILE INTERVENIRE

1. DOSE RT
2. ASSOCIAZIONE CT-RT

3. VOLUMI TARGET

4. TECNICA RT
5. CONSTRAINS DI DOSE
6. CONDIZIONI PAZIENTE
7. TERAPIA SUPPORTO

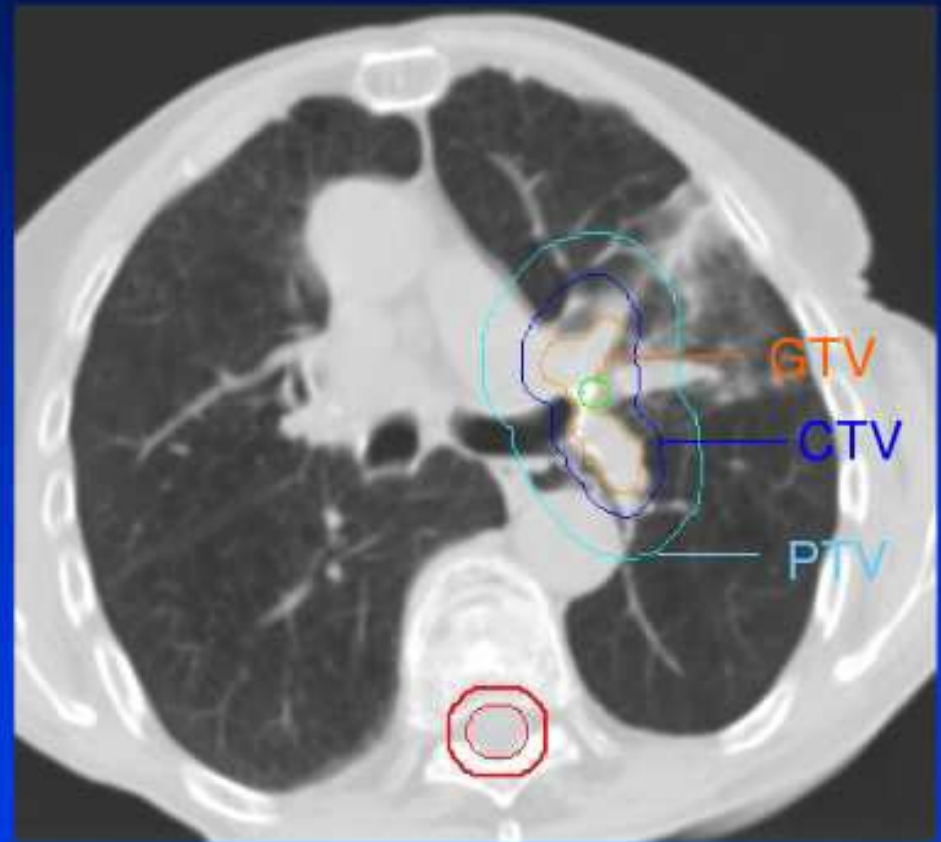
RT radicale: volumi di trattamento



Elective nodal irradiation —

Involved field RT —

TC-PET pianificazione della RT



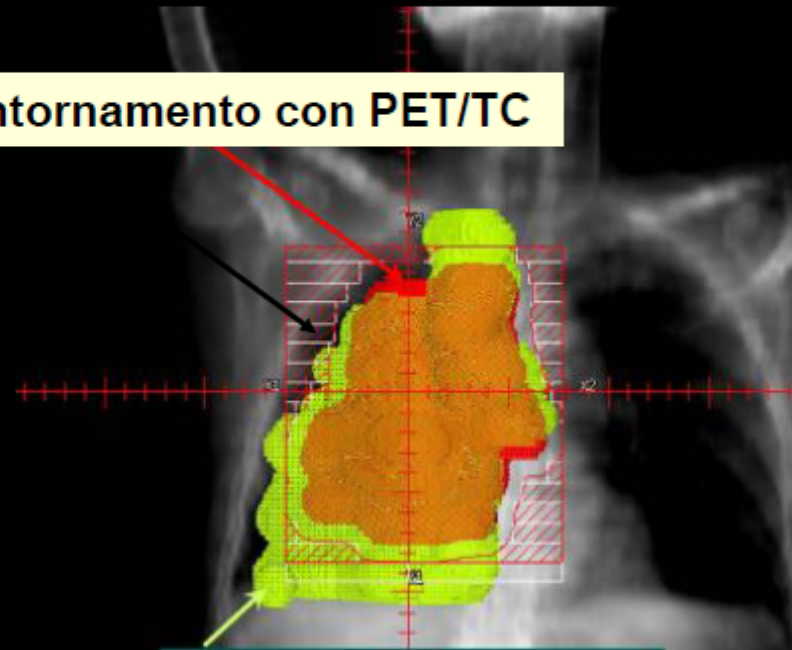
TC-PET pianificazione della RT



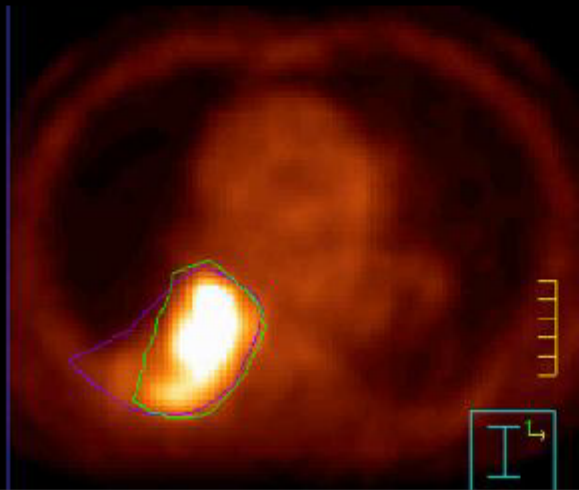
planning con fusione TC-PET

Identificazione tumore in area di atelettasia

Contornamento con PET/TC



Contornamento solo TC



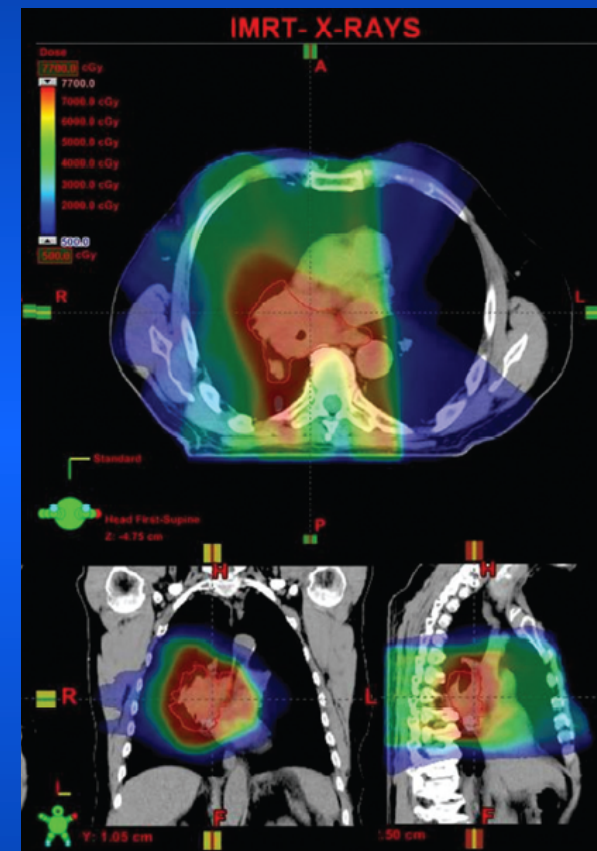
VARIABILI DELLA TOSSICITA' SU CUI E' POSSIBILE INTERVENIRE

1. DOSE RT
2. ASSOCIAZIONE CT-RT
3. **VOLUMI TARGET**
4. **TECNICA RT**
5. **CONSTRAINS DI DOSE**
6. **CONDIZIONI PAZIENTE**
7. **TERAPIA SUPPORTO**

METHOD OF IRRADIATION

A retrospective study of chemoradiation for non-small cell lung cancer, compared patients received 3D-CRT vs 4D IMRT.

Patients treated with IMRT had a significantly lower volume of lung receiving more than 20 Gy (V20) and a lower mean lung dose (MLD) and were less likely to develop pneumonitis than patients treated with 3D-CRT. Thus, the increased accuracy of newer radiation models appears to reduce global measures of lung irradiation and radiation pneumonitis as well.



Pang Q, et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013

STEREOTASSI CON IPOFRAZIONAMENTI SPINTI

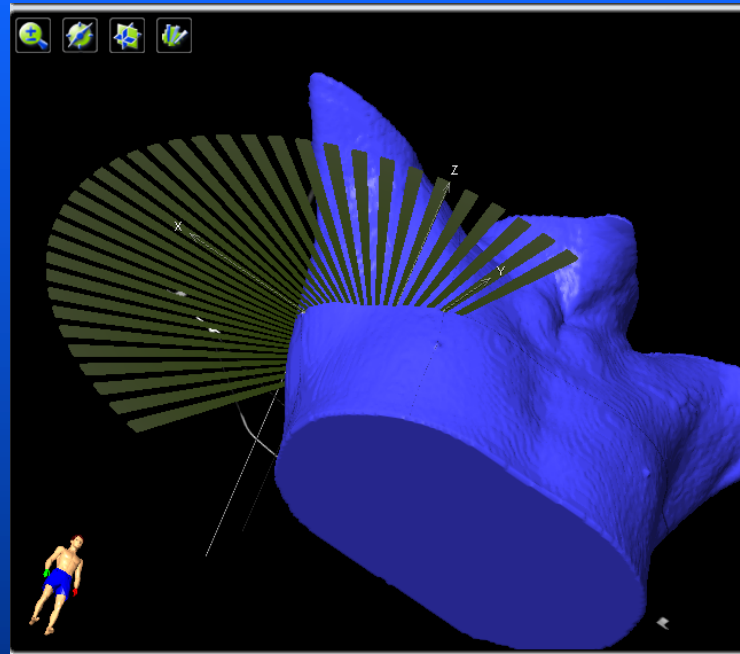
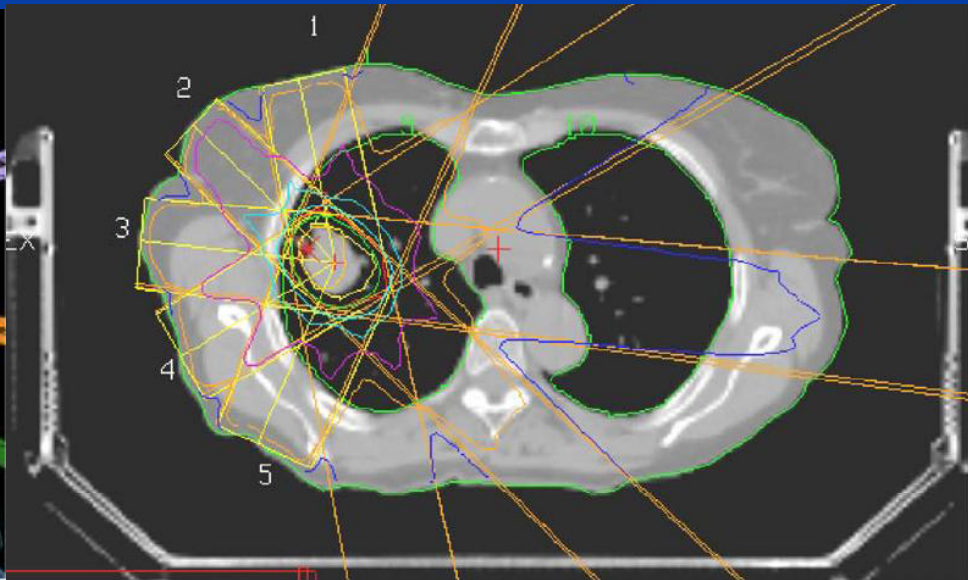
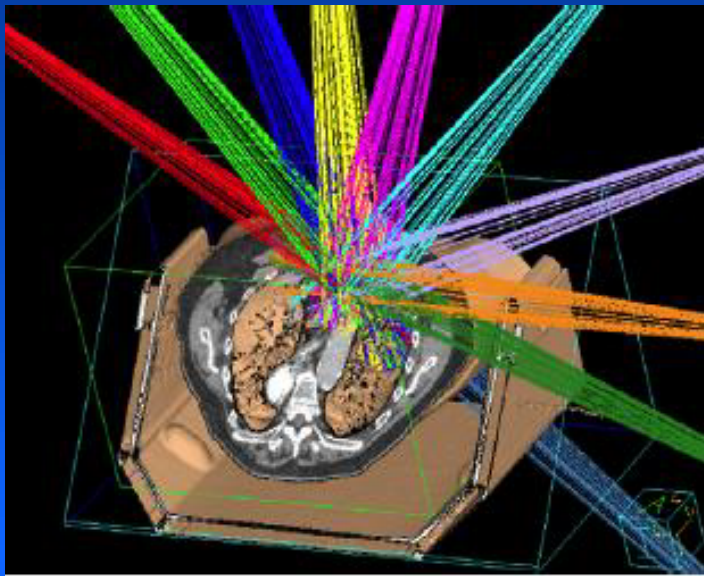
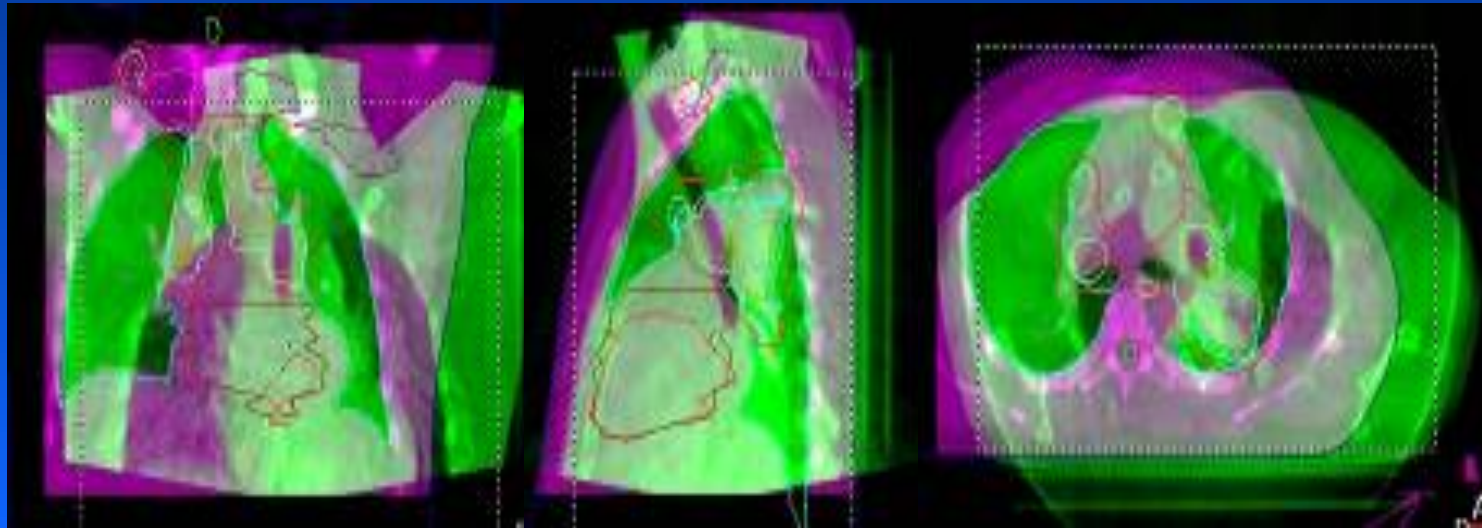


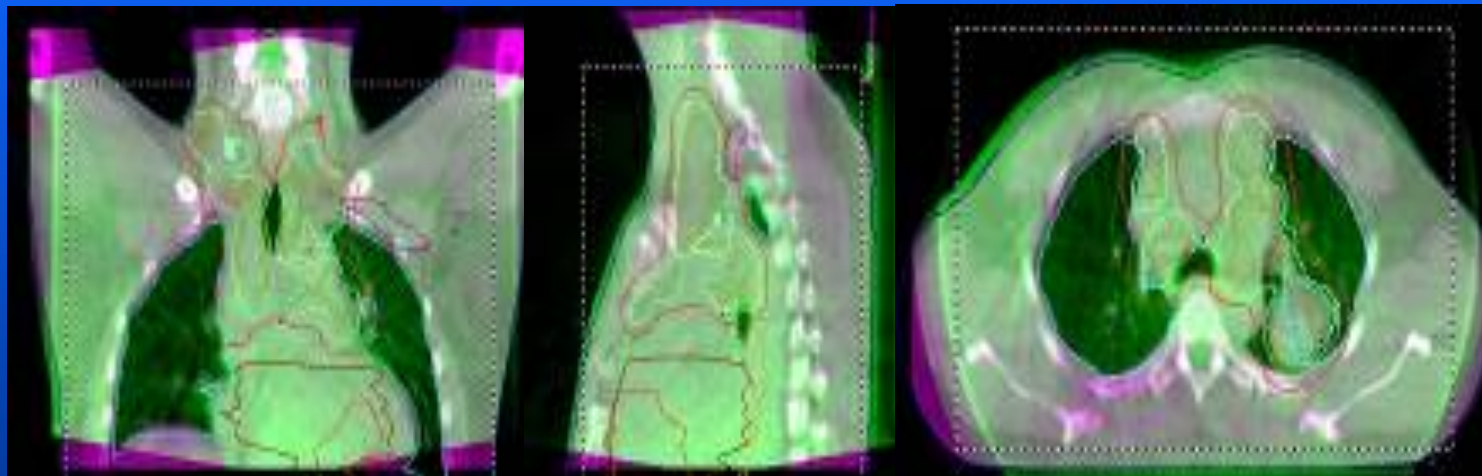
Table 2. Commonly Used Doses for SABB

Total Dose	# Fractions	Example Indications
25-34 Gy	1	Peripheral, small (<2 cm) tumors, esp. >1 cm from chest wall
45-60 Gy	3 <i>15-20 Gy</i>	Peripheral tumors and >1 cm from chest wall
48-50 Gy	4 <i>12 Gy</i>	Central or peripheral tumors <4-5 cm, esp. <1 cm from chest wall
50-55 Gy	5 <i>10-11 Gy</i>	Central or peripheral tumors, esp. <1 cm from chest wall
60-70 Gy	8-10 <i>7 Gy</i>	Central tumors

IGRT : Cone-Beam CT

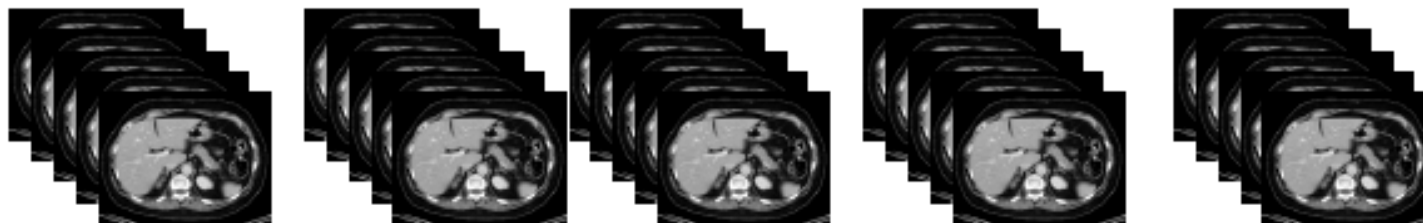
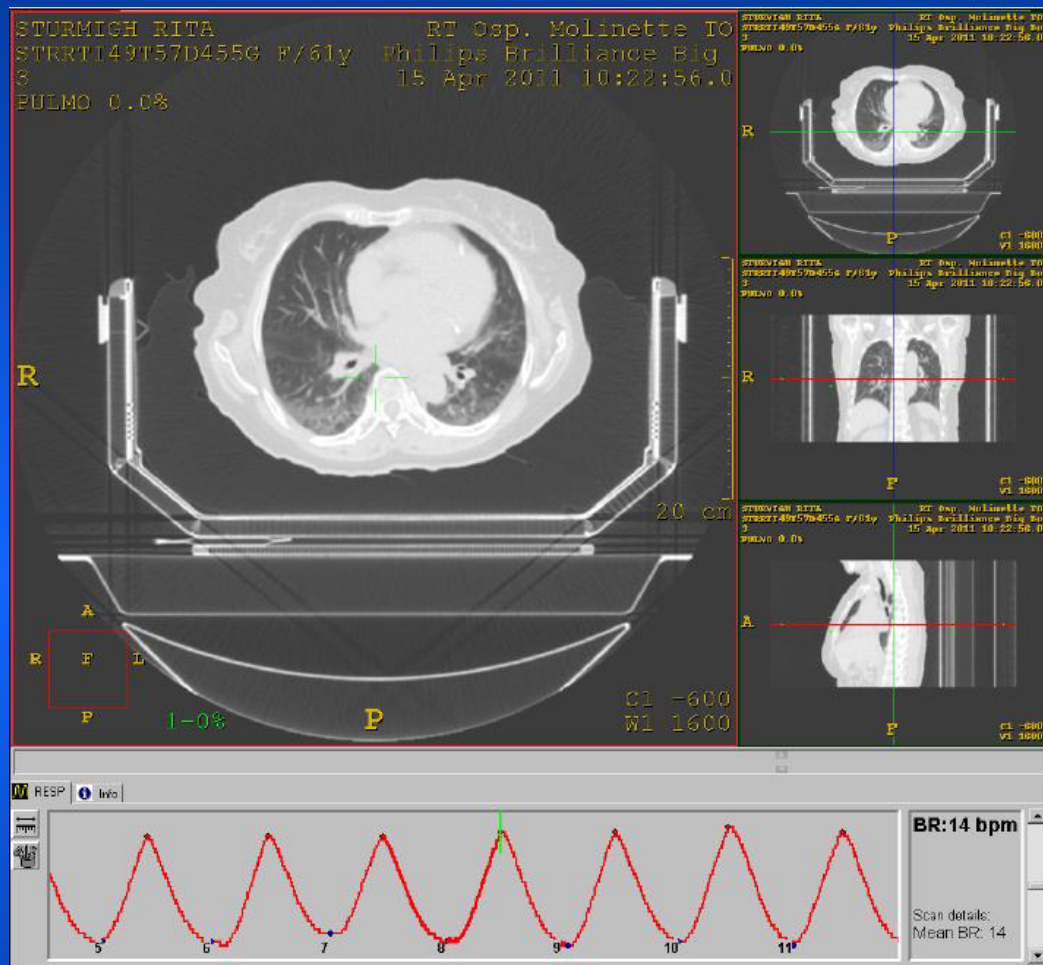


Posizionamento non ottimale



Posizionamento ottimale

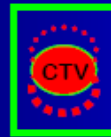
ADATTAMENTO dei MARGINI: 4D CT



CONTROLLO TUMOR MOTION



MARGINE ADATTATO



RIDUZIONE DEL MOVIMENTO

IGRT



GATING

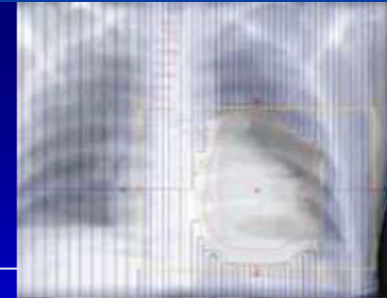
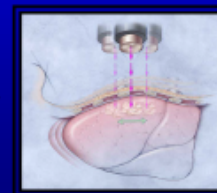
Breath-hold

Free-breathing

IGRT



TRACKING



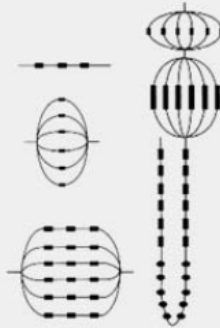
VARIABILI DELLA TOSSICITA' SU CUI E' POSSIBILE INTERVENIRE

1. DOSE RT
2. ASSOCIAZIONE CT-RT
3. **VOLUMI TARGET**
4. **TECNICA RT**
5. **CONSTRAINS DI DOSE**
6. **CONDIZIONI PAZIENTE**
7. **TERAPIA SUPPORTO**



Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica

Organi a rischio e constraints di dose



A CURA DEL GRUPPO AIRO REGIONALE EMILIA ROMAGNA – MARCHE
Coordinatore Giovanna Mantello

INDICE

Introduzione (Giovanna Mantello)	pag. 4
Scale di tossicità (Francesca Cucciarelli)	pag. 6
NTCP (Lisa Vicenzi)	pag. 10
<u>Constraints per distretti:</u>	
- SNC e midollo (Francesco Fiorica)	pag. 13
- Laringe, occhio, cristallino, orecchio (Massimo Giannini)	pag. 15
- Parotide, tiroide, articolazione temporo-mandibolare (Annalisa Venturini)	pag. 24
- Polmone (Fabrizio Salvi)	pag. 31
- Esofago (Feisal Bunkheila)	pag. 34
- Fegato (Silvia Palazzi)	pag. 36
- Rene (Nunzia D'abbiero)	pag. 41
- Retto (Giovanna Mantello)	pag. 43
- Intestino tenue (Celestino Giorgetti)	pag. 49
- Vescica (Annalisa Venturini, Carla Fasano)	pag. 62
- Teste femorali, gonadi (Enrico Raggi)	pag. 67
Tabelle riassuntive dei constraints di dose	pag. 71

POLMONI

Conclusioni.

La tossicità polmonare conseguente ad una irradiazione toracica rimane la più importante, in quanto può portare a conseguenze letali. Lo sviluppo di modelli radiobiologici, quali le curve di NTCP, potranno permettere di comprendere meglio la grande disparità di effetti delle diverse dosi d'irradiazione sui polmoni sani.

CONSTRAINTS CONSIGLIATI

Se frazionamento convenzionale:

$V_{13} < 45\%$

$V_{20} < 30\%$ (accettabile 35%)

$V_{25} < 25\%$ (accettabile 30%)

$V_{30} < 15\%$

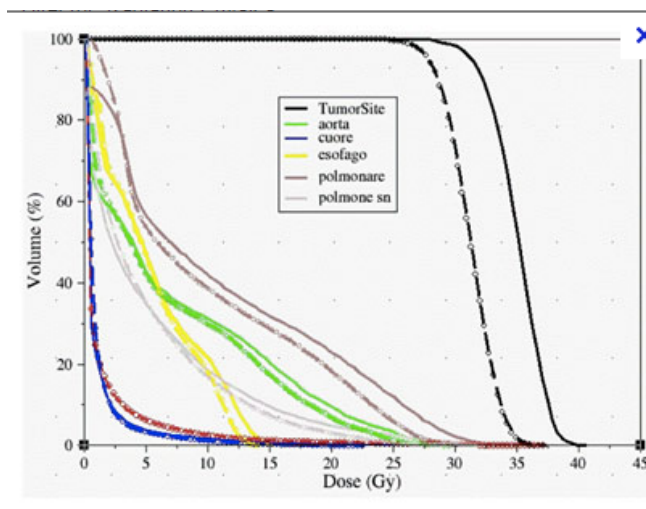
$MLD < 20Gy$

NB: adattare i parametri in base alla eventuale somministrazione di CT concomitante

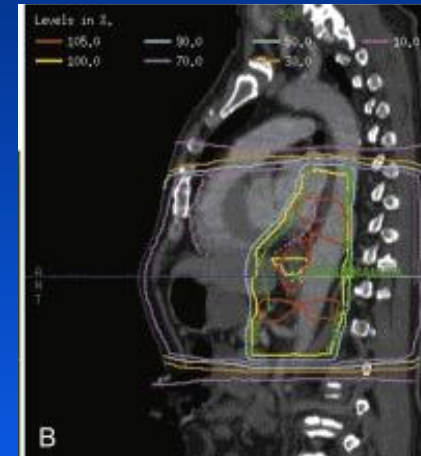
Se ipofrazionamento:

Livello e % V funzione del frazionamento e dose totale.

Valore MLD funzione del frazionamento e dose totale.



ESOFAGO



10. Esofago

Se frazionamento convenzionale:

> 50 Gy a < 30% del volume

se CT concomitante > 45 Gy a < 40% del volume

Se ipofrazionamento:

adattare i suddetti parametri alla dose per frazione ed alla dose totale

valutare anche la Dmax

CUORE



RTOG Radiation Dose Constraints

[RTOG Home Page](#)

Critical Structure	Dose/fx	Volume	Dose	Max Dose	Protocol	Treated organ
Heart	10-12 Gy x5	15 cc	5.5 Gy/fx		0813	Lung SBRT
Heart	10-12 Gy x5			105% PTV	0813	Lung SBRT
Heart	1.8 Gy	33%	60 Gy		0623 , 0617	Lung
Heart	1.8 Gy	33%	50 Gy		0436	Esophagus
Heart	1.8 Gy	67%	45 Gy		0623 , 0617 , 0436	Lung, esophagus
Heart	1.8 Gy	100%	40 Gy		0623 , 0617 , 0436	Lung, esophagus
Heart	3 Gy			47 Gy	0937	Lung
Heart	3 Gy	V45	<30%		0937	Lung
Heart	20 Gy x3			8 Gy/fx	0618	Lung SBRT
Heart	16 Gy x1	15 cc	16 Gy		0631	Spine SBRT
Heart	16 Gy x1			22 Gy	0631	Spine SBRT

VARIABILI DELLA TOSSICITA'

1. DO

2. ASS

3. VO

4. TEC

5. CO

6. CC

7. TERAPIA SUPPORTO

Clin Transl Oncol. 2007 Aug;9(8):506-12.

Toxicity associated to radiotherapy treatment in lung cancer patients.

López Rodríguez M, Cerezo Padellano L.

Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, Spain. mlopezro.hlpr@salud.madrid.org

Abstract

Radiation therapy in combination with other treatments, such as chemotherapy, increases loco-regional control and survival in patients with lung cancer. Nevertheless, the subsequent toxicity of this treatment occurs in up to 37% of the irradiated patients. Some factors related to the patient, including performance status, pulmonary function tests (FEV1, DCLO), tumour site, as well as treatment-related factors such as radiation dose, fractionation and addition of chemotherapy, can be related to the risk of pulmonary toxicity. With the advent of tridimensional conformal radiotherapy (3DCRT), dose-volume histograms can be generated to assess the dose received by the organs at risk. Volume dose (Vdose), mean lung dose (MLD) and normal tissue complication probability (NTCP) are the dosimetric parameters most frequently used. The possible relationship between these parameters and clinical and anatomical factors has to be considered. Steroid treatment should be started soon in case of pneumonitis to avoid the development of late pulmonary fibrosis. Finally, some pharmacological agents to prevent radiation-related pneumonitis are under investigation.

VARIABILI DELLA TOSSICITA'

1. DOSE RT
2. ASSOCIAZIONE CT-RT
3. VOLUMI TARGET
4. TECNICA RT
5. CONSTRAINS DI DOSE
6. CONDIZIONI PAZIENTE
7. **TERAPIA SUPPORTO**

TERAPIA DI SUPPORTO  GESTIONE TOSSICITA'

strumenti per migliorare l'erogazione del trattamento radiante

TERAPIA DI SUPPORTO

Controllare i sintomi

Cercare di ridurre insorgenza complicanze

Trattare complicanze

QUANTIFICARE LA TOSSICITA'



Contact Us | Data Center Logon | Site Tools | Search GO

HOME | ABOUT US | PATIENTS | CLINICAL TRIALS | PUBLICATIONS | CORE LAB | RESEARCHERS | RESEARCH ASSOCIATES | NEWS

Welcome

RTOG Outstanding
Research Associate Award

New Member Information

Education/Training

Adverse Event Reporting

Regulatory Information

Quality Control/Site Audits

Procedures

Research Associates > Adverse Event Reporting > Cooperative Group Common Toxicity Criteria

Cooperative Group Common Toxicity Criteria

Cooperative Group Common Toxicity Criteria

Instructions

1. Toxicity grade should reflect the most severe degree occurring during the evaluated period, not an average.
2. When two criteria are available for similar toxicities, the one resulting in the more severe grade should be used.
3. Toxicity grade = 5 if that toxicity caused the death of the patient.
4. Refer to detailed toxicity guidelines in the protocol, or to RTOG Headquarters for toxicity not covered on this table.
5. The evaluator must attempt to discriminate between disease/treatment and related signs/symptoms.
6. An accurate baseline prior to start of therapy is necessary.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

National Institutes of Health

National Cancer Institute

LENT SOMA SCALE FOR H & N CARCINOMA RADIOTHERAPY OBJECTIVE CRITERIA - PART 3

Lent Soma VS 15/05/01

Hospital Number _____ Date of Assessment _____ Initials of Researcher _____

Oral and Pharyngeal - Mucosa

Mucosal Integrity

- 0 - Normal
- 1 - Patchy atrophy or telangiectasia
- 2 - Diffuse atrophy/telangiectasia/superficial ulceration
- 3 - Deep ulcer no bone or cartilage exposure
- 4 - Deep ulcer with bone or cartilage exposure

Weight Loss

- 0 - \leq 0% gain
- 1 - \leq 5% loss
- 2 - $>$ 5%-10% loss
- 3 - $>$ 10%-15% loss
- 4 - $>$ 15% loss

Management of Ulcer

- 0 - No ulcer
- 2 - Cleanse
- 3 - Antibiotics or oxidants
- 4 - Debridement or surgery

Management of Dysphagia

- 0 - No dysphagia
- 1 - Lubricants/diet modification
- 2 - Non-narcotic analgesic
- 3 - Narcotic analgesic
- 4 - PEG tube and/or surgical intervention

Management of Taste Alteration

- 0 - No taste alteration
- 1 - Minor diet changes (e.g. non-acidic)
- 2 - Minor diet changes (semi-soft)
- 3 - Major changes (soft)
- 4 - Major changes (liquid)

Date Assessed (ddmmyyyy)

Colour photo, assessment of change of appearance 0-No 1-Yes

Cytology, biopsy, imaging rule out persistent tumour 0-No 1-Yes

Smear, antifungal therapy rule out candidiasis 0-No 1-Yes

NB If information Not Known fill boxes with 9's, if Not Applicable fill boxes with 8's

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)

Version 4.0

Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010)

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES

National Institutes of Health

National Cancer Institute

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Pleural hemorrhage	Asymptomatic; mild hemorrhage confirmed by thoracentesis	Symptomatic or associated with pneumothorax; chest tube drainage indicated	>1000 ml of blood evacuated; persistent bleeding (150-200 ml/hr for 2 - 4 hr); persistent transfusion indicated; elective operative intervention indicated	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise; intubation or urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by bleeding from the pleural cavity.					
Pleuritic pain	Mild pain	Moderate pain; limiting instrumental ADL	Severe pain; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by marked discomfort sensation in the pleura.					
Pneumonitis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; oxygen indicated	Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention indicated (e.g., tracheotomy or intubation)	Death
Definition: A disorder characterized by inflammation focally or diffusely affecting the lung parenchyma.					
Pneumothorax	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; intervention indicated (e.g., tube placement without sclerosis)	Sclerosis and/or operative intervention indicated; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by abnormal presence of air in the pleural cavity resulting in the collapse of the lung.					
Postnasal drip	Mild symptoms; intervention not indicated	Moderate symptoms; medical intervention indicated	-	-	-
Definition: A disorder characterized by excessive mucous secretion in the back of the nasal cavity or throat, causing sore throat and/or coughing.					

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders

Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Productive cough	Occasional/minimal production of sputum with cough	Moderate sputum production; limiting instrumental ADL	Persistent or copious production of sputum; limiting self care ADL	-	-
Definition: A disorder characterized by expectorated secretions upon coughing.					
Pulmonary edema	Radiologic findings only; minimal dyspnea on exertion	Moderate dyspnea on exertion; medical intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe dyspnea or dyspnea at rest; oxygen indicated; limiting self care ADL	Life-threatening respiratory compromise; urgent intervention or intubation with ventilatory support indicated	Death
Definition: A disorder characterized by accumulation of fluid in the lung tissues that causes a disturbance of the gas exchange that may lead to respiratory failure.					
Pulmonary fibrosis	Mild hypoxemia; radiologic pulmonary fibrosis <25% of lung volume	Moderate hypoxemia; evidence of pulmonary hypertension; radiographic pulmonary fibrosis 25 - 50%	Severe hypoxemia; evidence of right-sided heart failure; radiographic pulmonary fibrosis >50 - 75%	Life-threatening consequences (e.g., hemodynamic/pulmonary complications); intubation with ventilatory support indicated; radiographic pulmonary fibrosis >75% with severe honeycombing	Death
Definition: A disorder characterized by the replacement of the lung tissue by connective tissue, leading to progressive dyspnea, respiratory failure or right heart failure.					
Pulmonary fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; tube thoracostomy or medical management indicated; limiting instrumental ADL	Limiting self care ADL; endoscopic stenting or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent operative intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the lung and another organ or anatomic site.					

Respiratory, thoracic and mediastinal disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Atelectasis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic (e.g., dyspnea, cough); medical intervention indicated (e.g., chest physiotherapy, suctioning); bronchoscopic suctioning	Oxygen indicated; hospitalization or elective operative intervention indicated (e.g., stent, laser)	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise; intubation or urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by the collapse of part or the entire lung.					
Bronchial fistula	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; tube thoracostomy or medical management indicated; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; endoscopic or operative intervention indicated (e.g., stent or primary closure)	Life-threatening consequences; urgent operative intervention with thoracoplasty, chronic open drainage or multiple thoracotomies indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an abnormal communication between the bronchus and another organ or anatomic site.					
Bronchial obstruction	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic (e.g., mild wheezing); endoscopic evaluation indicated; radiographic evidence of atelectasis/lobar collapse; medical management indicated (e.g., steroids, bronchodilators)	Shortness of breath with stridor; endoscopic intervention indicated (e.g., laser, stent placement)	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise; intubation or urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by blockage of a bronchus passage, most often by bronchial secretions and exudates.					

TERAPIA DI SUPPORTO: NEOPLASIE POLMONARI

TERAPIA SUPPORTO

Controllare i sintomi

- **Inappetenza e malnutrizione**
- **Dolore**
- **Tosse**

NUTRIZIONE

Controllo peso

Counseling dietetico

> Apporto calorico

DOLORE

Analgesici in base alla scala del dolore

TOSSE

Farmaci antitussigeni

TERAPIA ANTITUSSIGENA

Nome	Formulazione	Posologia
Diidrocodeina, codeina	Gtt	20-30 gtt x 3/die
	Scir	1-2 cucch x 3/die
	Cps	1 cps x 2/die
	Supp	1-2 supp/die
Destrometorfano	Cpr	6-8 cpr/die
	Cps mast	1 cps fino a 6 v/die
Levodropropizina	Gtt	20 gtt x 3/die
	Scir	10 ml (1 cucch) x 3/die
Nepinalone	Gtt	20 gtt x 3/die
	Scir	10 ml x 3/die
Clobutinolo	Gtt	20 gtt x 3/die
	Conf	1 conf x 3/die
	Scir	10 ml x 3/die
Cloperastina, levocloperastina	Gtt	15 + 15 + 30 gtt/die
	Scir	1 + 1 + 2 cucch/die
	Conf	1 + 1 + 2 conf/die
	Sosp x os	5 ml x 3/die

TERAPIA DI SUPPORTO



GESTIONE TOSSICITA'

strumenti per migliorare l'erogazione del trattamento radiante

TERAPIA DI SUPPORTO

Controllare i sintomi

Cercare di ridurre insorgenza complicanze

Trattare complicanze

POLMONITI E FIBROSI DA RADIOTERAPIA

SONO LE TOSSICITA' PIU' SIGNIFICATIVE I DUE
PRINCIPALI FATTORI DOSE-LIMITANTI

POLMONITE DA RADIAZIONI

è una reazione infiammatoria acuta che porta a deplezione delle cellule alveolari e ad un accumulo di cellule infiammatorie nello spazio interstiziale, che insorge entro le prime dodici settimane dal termine della radioterapia.

FIBROSI DA RADIAZIONI

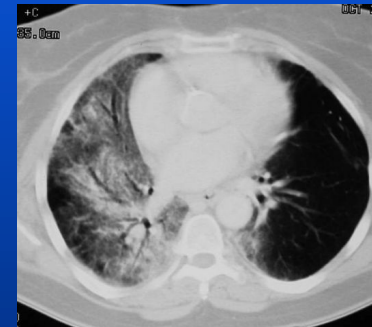
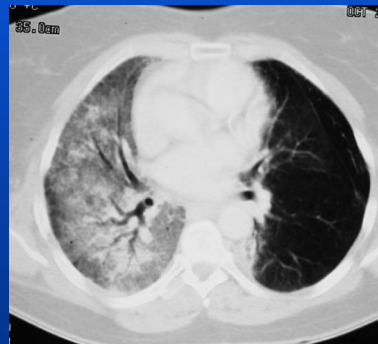
è la fase tardiva, irreversibile, determinata da proliferazione di fibroblasti, accumulo di fibre collagene e distruzione della normale architettura polmonare.

Tra queste due entità distinte c'è una **fase essudativa intermedia**, reversibile, che può durare uno-due anni.

L'incidenza varia ampiamente nelle varie casistiche e aumenta in caso di chemioterapia concomitante

EVOLUZIONE PATOLOGICA

1. **IPEREMIA E EDEMA CON CONGESTIONE MUCOSA**
per $>$ permeabilità capillare e infiltrazione leucocitaria, seguita da ipersecrezione bronchiale ed alveolite essudativa.
2. **FASE DI LATENZA** con accumulo secrezioni.
3. **POLMONITE ESSUDATIVA (DOPO 3-12 SETTIMANE)**
desquamazione delle cellule endoteliali ed epiteliali, con restringimento dei capillari e trombosi microvascolare. Formazione di membrane ialine a causa di desquamazione pneumociti e fuoriuscita di un essudato ricco di fibrina negli alveoli.



EVOLUZIONE PATOLOGICA

4. **INTERSTIZIOPATIA** risoluzione della fase essudativa, deposizione di collagene da parte dei fibroblasti, che provoca ispessimento dell'interstizio.

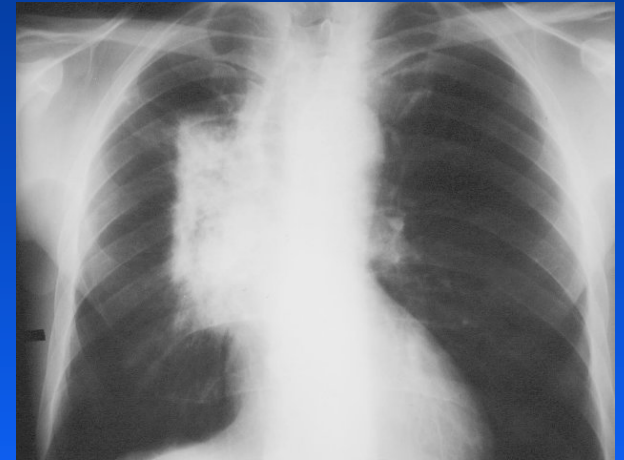
5. FIBROSI

Può essere evidente già dopo sei mesi dalla irradiazione, e può progredire nel corso degli anni.

Vi è aumento del numero dei miofibroblasti all'interno di interstizio e spazi alveolari, con un aumento di collagene.

Il restringimento anatomico di spazi alveolari deriva da diminuzione del volume polmonare, fibrosi vascolare subintimale con una perdita di capillari.

Possono determinarsi bronchiectasie, con infezione cronica.



GENETIC BACKGROUND

Studi su animali e sull'uomo suggeriscono che c'è un ruolo significativo della predisposizione genetica al danno da radiazioni.

Uno studio su 137 pazienti irradiati per non-small cell o small cell lung cancer, la presenza di polimorfismo di un singolo nucleotide nel **methylene tetrahydrofolate reductase gene** era associato con un rischio incrementato di polmonite da radiazioni.

Uno studio di Zhang e coll. su pazienti con carcinoma polmonare un polimorfismo del **ataxia telangiectasia mutated (ATM) gene** era associato con un rischio incrementato di polmonite da radiazioni .

- * Mak RH A single-nucleotide polymorphism in the methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene is associated with risk of radiation pneumonitis in lung cancer patients treated with thoracic radiation therapy. Cancer 2012;
- & Zhang L ATM polymorphisms are associated with risk of radiation-induced pneumonitis. J Radiat Oncol Biol Phys 2010

RUOLO DI CITOCHINE E INTERFERONE

Numerose citochine sono iperespresse dopo l'irradiazione polmonare.

- ♣ Le citochine proinfiammatorie **tumor necrosis factor-alpha (TNFa)** and **interleukin 1-alpha (IL-1a)**.
- ♣ La concentrazione di **IL-6** aumenta dopo l'irradiazione e livelli elevati di IL-6 correlano con un rischio aumentato di polmonite da raggi.
- ♣ **L'Interferone-gamma** ha mostrato di ridurre il numero di neutrofili e la concentrazione di proteine nel liquido di lavaggio bronchiale, dopo l'irradiazione nel ratto. L'IF gamma può ridurre il danno polmonare da raggi attraverso l'inibizione dell'accumulo dei neutrofili e la sintesi di collagene dai fibroblasti.

SINTOMI POLMONITE DA RAGGI

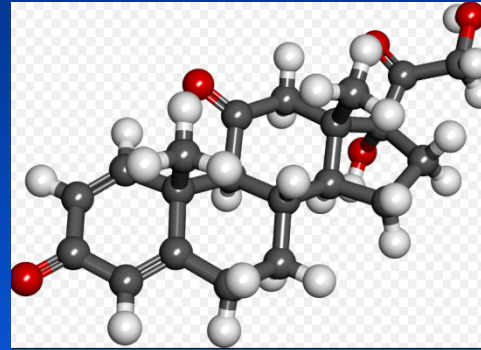
- ♣ Tosse non produttiva
- ♣ Dispnea
- ♣ Febbre , generalmente modesta ma talora si possono avere rialzi termici elevati.
- ♣ Dolore toracico da interessamento pleurico o da esofagite.
- ♣ Malessere e perdita di peso.

TRATTAMENTO POLMONITE DA RAGGI

Non esistono studi prospettici controllati che abbiano valutato l'efficacia delle terapie per la polmonite da radiazioni negli esseri umani. Tuttavia, molti esperti raccomandano l'uso di glucocorticoidi per i pazienti sintomatici con esordio subacuto del danno polmonare da radiazioni.



GLUCOCORTICOIDI



- Prednisone (da 60 mg/day) viene dato a dosi piene per 2 settimane e poi a scalare per un periodo prolungato (da 3 a 12 settimane), anche se non vi sono linee guida validate.

Comunque i sintomi e le alterazioni radiologiche possono ripresentarsi con l'interruzione della terapia.

- Le raccomandazioni per l'impiego del prednisone sono basate su esperienze cliniche e dati derivanti da modelli murini e la riduzione dell'entità delle polmoniti da radiazioni sembrano legate alla riduzione della flogosi e alla inibizione delle citochine TNF .

ALTRI AGENTI IMMUNOSUPPRESSIVI

AZATHIOPRINA E CYCLOSPORINA

Entrambi efficaci nel trattamento dei sintomi di polmonite attinica solamente in case-report, questi agenti possono essere considerati in pazienti che non tollerano i glucocorticoidi.

INIBITORI SINTESI COLLAGENE

Farmaci che inibiscono la sintesi del collagene, come colchicina, penicillamina, interferone-gamma, o pirfenidone, possono avere il potenziale di modificare la progressione della fibrosi. Tuttavia, non vi sono studi controllati sull'uomo con questi agenti nel modificare il danno polmonare da radiazioni.

AMIFOSTINE



Agente citoprotettore che rimuove I radicali liberi generati nei tessuti esposti alle radiazioni.

Alcuni report suggeriscono che l'amifostina possa ridurre la tossicità polmonare da radiazioni senza diminuirne l'efficacia.

A randomized controlled trial of radiation plus amifostine compared to radiation alone in 146 patients with locally advanced lung cancer : a significant decrease in pneumonitis (9 versus 43 percent) and also grade 3 esophagitis were noted with amifostine pretreatment.

Antonadou D Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001

However, these results have not been replicated and current guidelines do not advise the use of amifostine for prevention of esophagitis or irradiation-induced pneumonitis

AGENTI SPERIMENTALI

PENTOXIFILLINA —

E'una xantina che inibisce l'aggregazione piastrinica e aumenta il flusso microvascolare.

Ha proprietà immunomodulanti e antiinfiammatorie, probabilmente mediate dalla inibizione di tumor necrosis factor (TNF) and interleukina 1.

A modest benefit for pentoxifylline in the prevention of radiation-induced lung toxicity was suggested in a trial in which 40 patients undergoing RT for breast or lung cancer were randomly assigned to pentoxifylline (400 mg three times daily) or placebo during treatment [99]. During six months of follow-up, the number of patients with grade 2 or 3 pulmonary toxicity was significantly less in the pentoxifylline group (20 versus 50 percent).



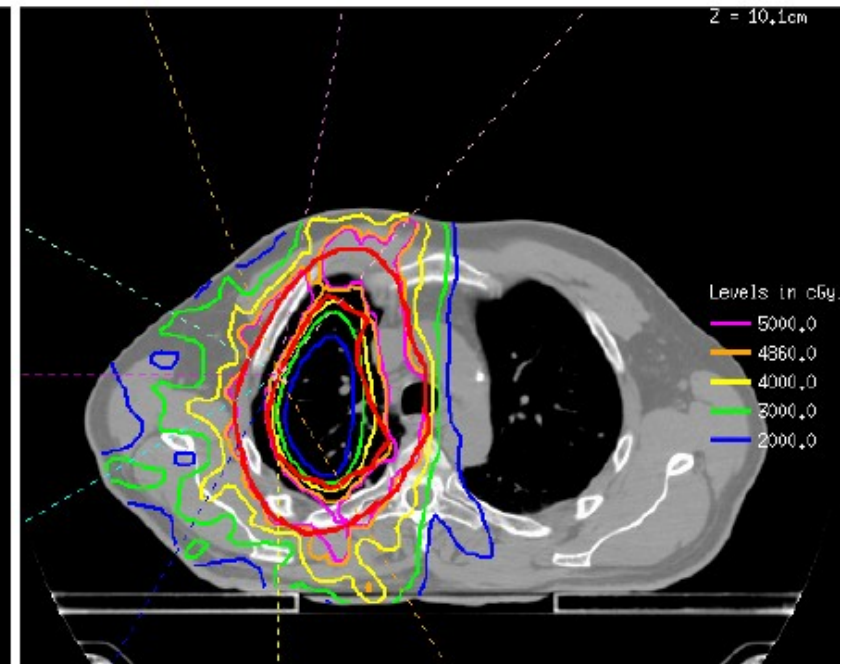
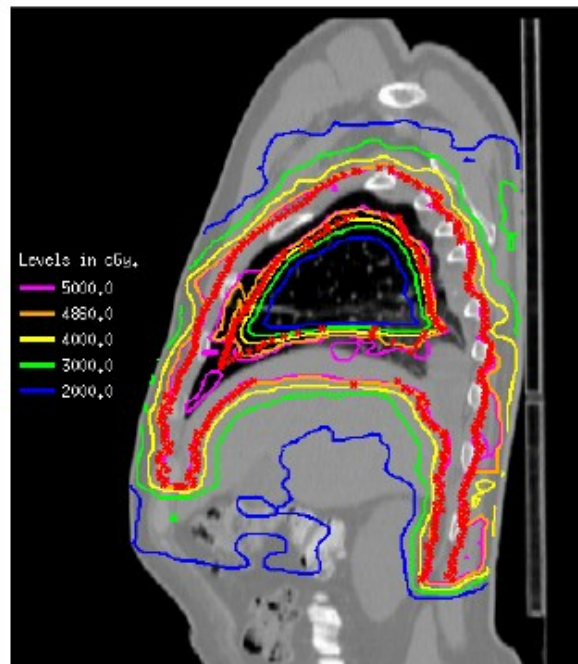
Ozturk B, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004

PER CONCLUDERE



- ♣ Il trattamento ottimale per la polmonite da radiazioni non è noto . Per i pazienti sintomatici il trattamento più utilizzato è il prednisone (a dosi minime di 60 mg/day) per 2 settimane, seguito da dosi a scalare gradualmente per un periodo di tre-12 settimane (anche se non vi sono linee guida adeguatamente validate sulle modalità di “svezzamento”).
- ♣ La somministrazione profilattica di glucocorticoidi, antibiotici, o eparina non si è rivelata efficace nella riduzione dell’incidenza delle polmoniti da radiazioni.
- ♣ I pazienti con fibrosi consolidata non sono suscettibili di un reale beneficio dall’impiego dei glucocorticoidi. Non è noto se i farmaci che inibiscono la sintesi e deposizione del collagene siano in grado di rallentare lo sviluppo di fibrosi.

MESOTELIOMA PLEURICO



CONSTRAINS DIVERSI

Mesotelioma

REVIEW ARTICLE

Expert Opinions of the First Italian Consensus Conference on the Management of Malignant Pleural Mesothelioma

Carmino Pinto, MD, Andrea Ardizzoni, MD,† Pier Giacomo Betta, MD,‡ Francesco Facciolo, MD,§
Gianfranco Tassi, MD,¶ Sandro Tonoli, MD,|| Maurizio Zompatori, MD,** Gabriele Alessandrini, MD,§
Stefano Maria Magrini, MD,|| Marcello Tiseo, MD,† and Vita Mutri, MD**

- CTV: 50–54 Gy in 25 fractions for irradiate entire surgical bed, 60 Gy to positive margins (in 25–30 fractions)
- Lung: V20 <10% (7% if possible), with mean dose \leq 8.5 Gy
- Liver: V30 <30%
- Contralateral kidney: V15 <20%
- Heart: V45 <50%
- Spinal cord: V45 <10%; maximum dose <50 Gy
- Esophagus: V55 <30%
- In the absence of phase III randomized trials, the panel recommends prospective controlled studies to evaluate the efficacy and tolerability of adjuvant radiotherapy after extrapleural pneumonectomy with a minimum dose of 50 Gy.
- The use of IMRT after extrapleural pneumonectomy should nonetheless be the subject of further investigations and should be used in clinical research studies.
- Radiotherapy after radical surgery (EPP) could avoid local relapse in the majority of cases.
- The rarity of this pathology makes it desirable to share clinical protocols in Centers with an adequate clinical experience in this field.

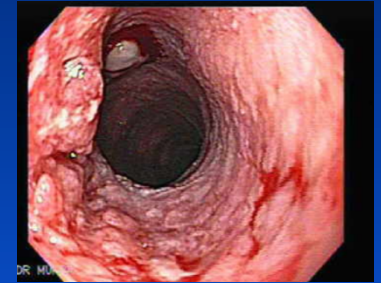
CRO AVIANO

TERAPIA DI SUPPORTO DURANTE E DOPO LA RT CON TOMOTERAPIA SU TUTTO UN EMITORACE PER UN MESOTELIOMA PLEURICO



- Ecoval pomata per 2 volte al giorno su cicatrice o tramite,
- Riopan gel prima dei pasti,
- Symbicort 2 volte al giorno per due/tre mesi,
- Augmentin granulare 1g ogni otto ore per 8 giorni a partire dalla decima seduta,
- Gastroprotettore
- Deltacortene 25 mg. al bisogno,
- Plasil al bisogno o Zofran in caso di vomito insistente,
- Paracodina 20gocce al bisogno
- Terapia cardiologica secondo indicazioni del cardiologo dopo la visita eseguita il primo giorno di radioterapia,
- Cicli di Deltacortene dopo la radioterapia (1cps per 5 giorni, $\frac{1}{2}$ cps per 5 giorni, $\frac{1}{4}$ cps per 5 giorni) al bisogno.

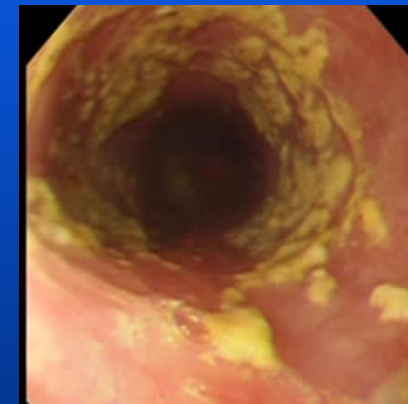
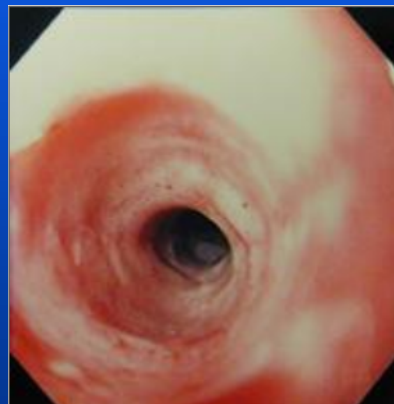
CARCINOMA ESOFAGEO



L'esofagite acuta radiazioni è dovuta principalmente agli effetti sullo strato epiteliale basale. Le radiazioni provocano un assottigliamento della mucosa, che può progredire a denudazione.

La tossicità acuta si verifica entro due o tre settimane dall'inizio della terapia radiante e si manifesta clinicamente con disfagia, odinofagia, e dolore retrosternale.

L'infezione da candida può sovrapporsi come complicanza del trattamento.



CARCINOMA ESOFAGEO

L'indicatore più indicativo della relazione dose-risposta per lo sviluppo di tossicità tardiva nel carcinoma esofageo è la **TD5/5** (cioè la dose che comporta il 5% di complicanze a 5 anni); essa è stimata a 60 Gy / 2 Gy frazione, quando viene irradiato 1/3 della lunghezza dell'esofago.

Vari trials del Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) hanno evidenziato che la tossicità è significativamente aumentata dall'associazione di chemioterapia (soprattutto concomitante) e dall'iperfrazionamento.

10. Esofago

Se frazionamento convenzionale:

> 50 Gy a < 30% del volume

se CT concomitante > 45 Gy a < 40% del volume

Se ipofrazionamento:

adattare i suddetti parametri alla dose per frazione ed alla dose totale
valutare anche la Dmax

CARCINOMA ESOFAGEO

Endoscopicamente, si possono osservare mucosite e ulcera, raramente si manifestano perforazione esofagea o sanguinamento. Dopo il completamento del trattamento, proliferazione basale e rigenerazione della mucosa si verificano, di solito entro tre settimane.



Lo studio radiologico della deglutizione con bario può dimostrare alterazioni della peristalsi sia sopra che sotto l'area irradiata, che possono manifestarsi precocemente, ma anche dopo 2-3 mesi dal completamento della RT.

Lo studio con bario è utile anche per evidenziare stenosi esofagee che possono essere diagnosticate anche a distanza di mesi dalla RT.



TRATTAMENTO ESOFAGITE ACUTA

TRATTAMENTO:

ESOFAGITE ACUTA — e' trattata sintomaticamente e può essere di entità tale da richiedere l'interruzione della RT.

Terapia farmacologica:

Anestetici topici (lidocaina gel),
Analgesici (antiinfiammatori, narcotici),
Antacidi (IPP, H2 receptor blockers),
Agenti procinetici (metoclopramide)
Antifungini.

Consigli dietetici: Modificazioni della dieta (Frullati, cibi morbidi, zuppe), possono aiutare il paziente a mantenere un adeguato apporto calorico e di liquidi.

Pasti ridotti e frequenti, evitare alimenti troppo caldi o troppo freddi.

Evitare fumo, alcool, caffè, cibi piccanti o acidi, patatine, crackers, grassi e cibi difficilmente digeribili può essere utile.

TRATTAMENTO ESOFAGITE CRONICA

STENOSI ESOFAGEA

Viene generalmente trattata con dilatazioni endoscopiche che spesso devono essere eseguite periodicamente.

L'impiego prolungato di antiacidi e agenti procinetici può essere utile per controllare il reflusso gastro esofageo ed evitare la restenosi.

Consigli dietetici.

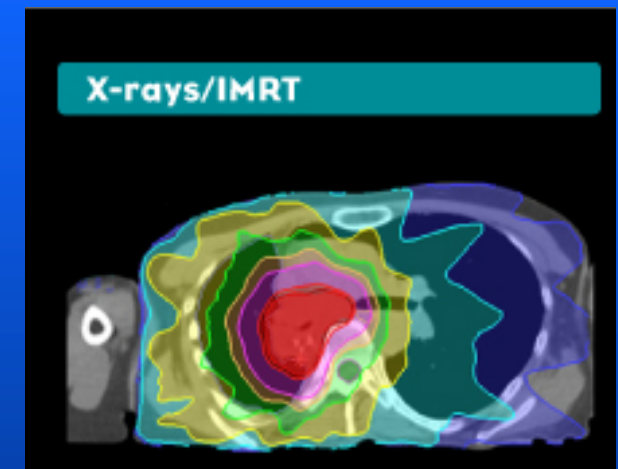
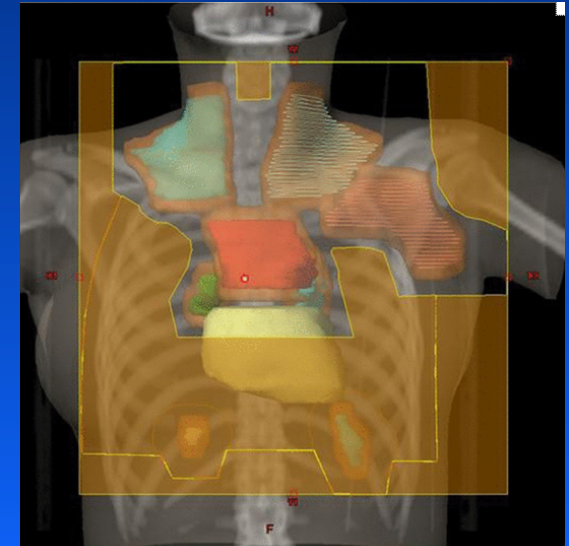
Talora il ricorso all'alimentazione enterale può essere necessario per i pazienti con significativa perdita di peso o per quelli in grado di ingerire solo liquidi.



TOSSICITA' CARDIACA DA RADIAZIONI

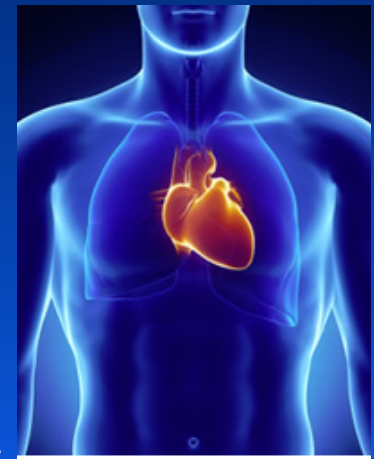
L'irradiazione di un esteso volume cardiaco con una dose significativa di radiazioni, può comportare tossicità a ogni componente del cuore: pericardio, miocardio, valvole, arterie coronarie, sistema di conduzione. La pericardite è la manifestazione più frequente di tossicità acuta, mentre la cardiomiopatia, la malattia coronarica, le alterazioni valvolari, le anomalie di conduzione possono manifestarsi anche molti anni dopo il trattamento radiante e possono essere causa significativa di morbidità e/o mortalità.

La consapevolezza della potenziale cardiotossicità della RT suggerisce l'impiego delle migliori tecniche di RT quando si prevede l'irradiazione di target paracardiaci, allo scopo di ridurre il rischio di incidenza di complicazioni ritardate.



TOSSICITA' CARDIACA DA RADIAZIONI

Il percorso fisiopatologico responsabile della maggior parte delle manifestazioni della cardiotossicità è l'insulto alla rete vascolare, con successive alterazioni infiammatorie che poi portano a fibrosi.



FATTORI DI RISCHIO ASSOCIATI al danno da raggi sono:

Dosi $>30-35$ Gy,

Dose per frazione >2 Gy,

Ampi volumi cardiaci irradiati,

Età giovane all'esposizione,

Associazione di chemioterapia, terapia endocrina o trastuzumab,

Presenza di altri fattori di rischio quali diabete, ipertensione, dislipidaemia, obesità, fumo, etc.

I pazienti con questi fattori devono essere informati e monitorati.

TOSSICITA' CARDIACA DA RADIAZIONI

PREVENZIONE

ACE INIBITORE CAPTOPRIL

Somministrato prima della RT ha migliorato la funzione del cuore murino, riducendo il livello di fibrosi cardiaca subito dopo l'irradiazione.

Dr Sonja Van der Veen, MSc, from the University Medical Centre, Groningen, The Netherlands, (ESTRO 2013)



TRATTAMENTO

clinical practice guidelines

Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v277-v282, 2010
doi:10.1093/annonc/mdq200

Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: ESMO Clinical Practice Guidelines

D. Bovelli¹, G. Plataniotis² & F. Roila³

On behalf of the ESMO Guidelines Working Group*

¹Department of Cardiology, Santa Maria Hospital, Terni, Italy; ²Department of Oncology, Aberdeen Royal Infirmary, Aberdeen, UK; ³Department of Medical Oncology, Santa Maria Hospital, Terni, Italy

Quello della normale cardiopatia, non causata da radiazioni



Grazie per l'attenzione